



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ
ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ

240.62

ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ ΕΓΓΡΑΦΩΝ ΓΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ

ΔΙΚΑΙΟΥΧΟΣ Ή ΠΛΗΡΕΞΟΥΣΙΟΣ

HUMANETICS CORPORATION

0 547 151

14



Συμπληρώνεται από τον ΟΒΙ

Αριθμός αίτησης για κατάθεση μεταφράσεως Ευρωπαϊκού Διπλώματος: 70994αβης 2002-04590

Ημερομηνία παραλαβής: 29 NOV. 2002

Ημερομηνία κατάθεσης της μετάφρασης Ευρωπαϊκού Διπλώματος:

Αριθμός δημοσίευσης / ΕΔΒΙ:

Πιστοποιούμε την παραλαβή των εγγράφων έτσι όπως δηλώνονται παρακάτω: 16

<input checked="" type="checkbox"/> 1. Μετάφραση της Περιγραφής	<input type="checkbox"/> 2. αντίγραφο	<input type="checkbox"/> 16. Φύλλα ανά αντίγραφο
<input checked="" type="checkbox"/> 1α. Ξενόγλωσση περιγραφή στα: <input checked="" type="checkbox"/> Αγγλικά <input type="checkbox"/> Γαλλικά <input type="checkbox"/> Γερμανικά	<input type="checkbox"/> 1. αντίγραφο	<input type="checkbox"/> 26. Φύλλα ανά αντίγραφο
<input checked="" type="checkbox"/> 2. Μετάφραση των Αξιώσεων	<input type="checkbox"/> 2. αντίγραφο	<input type="checkbox"/> 3. Φύλλα ανά αντίγραφο
<input checked="" type="checkbox"/> 2α. Ξενόγλωσσες Αξιώσεις στα: <input checked="" type="checkbox"/> Αγγλικά <input type="checkbox"/> Γαλλικά <input type="checkbox"/> Γερμανικά	<input type="checkbox"/> 1. αντίγραφο	<input type="checkbox"/> 2. Φύλλα ανά αντίγραφο
<input checked="" type="checkbox"/> 3. Μετάφραση της περίληψης:	<input type="checkbox"/> 2. αντίγραφο	<input type="checkbox"/> 1. Φύλλα ανά αντίγραφο
<input checked="" type="checkbox"/> 3α. Ξενόγλωσση Περίληψη στα: <input checked="" type="checkbox"/> Αγγλικά <input type="checkbox"/> Γαλλικά <input type="checkbox"/> Γερμανικά	<input type="checkbox"/> 1. αντίγραφο	<input type="checkbox"/> 1. Φύλλα ανά αντίγραφο
<input type="checkbox"/> 4. Σχέδια: <input type="checkbox"/> αντίγραφο	<input type="checkbox"/> Φύλλα	<input type="checkbox"/> Σύνολο σχεδίων
<input type="checkbox"/> 4α. Ξενόγλωσσα σχέδια: <input type="checkbox"/> αντίγραφο	<input type="checkbox"/> Φύλλα	<input type="checkbox"/> Σύνολο σχεδίων
<input type="checkbox"/> 5. Διαφορετικές αξιώσεις για την Ελλάδα		
<input checked="" type="checkbox"/> 6. Απόδειξη καταβολής τέλους κατάθεσης		
<input type="checkbox"/> 7. Ειδικό πληρεξούσιο		
<input checked="" type="checkbox"/> 8. Γενικό πληρεξούσιο με μετάφραση <input checked="" type="checkbox"/> / χωρίς μετάφραση <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> 9. Επιπλέον φύλλο (α) καταθέτη (ών)		
<input checked="" type="checkbox"/> 10. Επιπλέον φύλλο (α) εφευρέτη (ών)		
<input type="checkbox"/> 11. Έντυπο A1 <input type="checkbox"/> A2 <input type="checkbox"/> A3 <input type="checkbox"/>		
<input checked="" type="checkbox"/> 12. Έντυπο B1 <input checked="" type="checkbox"/> B2 <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> 13. Έντυπο 2006 <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> 14.		

(Translation)

ORGANISATION OF INDUSTRIAL PROPERTY (OBI)

RECEIPT

OWNER OR PROXY HUMANETICS CORPORATION EP 0 547 151 (Your Ref.: 37 403/N)	Date: Signature and Stamp of OBI
--	---

Application number for filing the translated European Patent:	2002-04590
Date of receipt:	29.11.2002
Filing date of the translated European Patent	
Publication Number in the Bulletin for Industrial Property	

We confirm receipt of the documents as listed hereinbelow
The application was accompanied by the following documents:

1. ☒ Greek translation of the specification
- 1a. ☒ Foreign specification, i.e. in english
2. ☒ Greek translation of claims
- 2a. ☒ Foreign claims, i.e. in english
3. ☒ Greek translation of the abstract
- 3a. ☒ Foreign abstract, i.e. english
4. ☐ Drawings
5. ☐ Various claims only for Greece
6. ☒ Receipt for payment of official fees
7. ☐ Special Power of Attorney
8. ☒ General Power of Attorney
9. ☐ Further pages in respect of the owner
10. ☒ Further pages in respect of the inventors
11. ☐ EPO Form A1 ☐, A2 ☐, A3 ☐
12. ☒ EPO Form B1 ☒, B2 ☐
13. ☐ EPO Form 2006
14. ☐ EPO Form

ANWALTSKANZLEI
TAVLARIDIS TSIMIKALIS & KALONAROU
Marken und Patente
Neof. Vamva 1, GR-10674 Athen
Tel.: +30-10-36 47 070, 36 47 528
Fax: +30-10-36 32 576 / e-mail: tajus@otenet.gr

5 ΜΕΘΟΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΓΙΑ ΠΡΟΑΓΩΓΗ
ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΟ
Δ5-ΑΝΔΡΟΣΤΕΝΙΟ

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

10 Μέθοδος ελέγχου του κέρδους βάρους ή προαγωγής
απώλειας βάρους, που περιλαμβάνει το στάδιο θεραπευτικής
αγωγής ενός υποκειμένου, με αποτελεσματική που ελέγχει το
κέρδος βάρους ή προαγωγική της απώλειας βάρους ποσότητα
υποκατεστημένου Δ5-Ανδροστενίου, που είναι βιολογικώς
15 αποτελεσματική για έλεγχο του κέρδους βάρους ή προαγωγής
απώλειας βάρους και βιολογικώς μη αποτελεσματική για
προαγωγή της σύνθεσης σεξουαλικών ορμονών. Στεροειδή που
πιστεύεται ότι παρέχουν τα επιθυμητά χαρακτηριστικά ελέγχου
βάρους/ απώλειας βάρους περιλαμβάνουν : Δ5-Ανδροστενο-
20 3β,7α-διολ-17-όνη, Δ5-Ανδροστενο-3β-ολ-7,17-διόνη, Δ5-
Ανδροστενο-3β-7α,17-τριόλη, Δ5-Ανδροστενο-3β-17β-διολ-7-όνη
και διάφορα παράγωγα αυτών.

5 **ΜΕΘΟΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΓΙΑ ΠΡΟΑΓΩΓΗ
ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΟ
Δ5-ΑΝΔΡΟΣΤΕΝΟ**

Πεδίο της Εφεύρεσης

10 Συνοπτικώς, η εφεύρεση αφορά τη χρήση στεροειδών για πραγματοποίηση μιας επιθυμητής βιολογικής απόκρισης. Ειδικώς, η εφεύρεση αφορά την χρήση, υποκατεστημένης αφυδροεπιανδροστερόνης ικανής πραγματοποίησης μιας ποικιλίας ευεργετικών βιολογικών αποκρίσεων χωρίς να προκαλεί
15 τον σχηματισμό ανδρογόνων και οιστρογόνων ορμονών, που κοινώς σχετίζεται με θεραπευτική αγωγή αφυδροεπιανδροστερόνης.

Υποδομή

20 Η αφυδροεπιανδροστερόνη (Δ5-ανδροστενο 3β-υδροξυ, 17-όνη) (εδώ εφεξής αναφερόμενη ως DHEA) είναι ένα φυσικό στεροειδές που παράγεται στους αδρενεργικούς αδένες, τους όρχεις και τον εγκέφαλο. Η αφυδροεπιανδροστερόνη είναι ένα ενδιάμεσο της βιοσυνθετικής παραγωγής οιστρογόνου και
25 ανδρογόνου (σεξουαλικών ορμονών) από 17α-υδροξυ πρεγνενολόνη.

Θεραπευτική αγωγή με DHEA πιστεύεται ότι διεγείρει διάφορες βιολογικές αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της

προαγωγής απώλειας βάρους και διεγείρει μία αύξηση στη παραγωγή των σεξουαλικών ορμονών ανδρογόνου και οιστρογόνου.

Η ικανότητα της DHEA να προάγει έλεγχο βάρους, πιστεύεται ότι προκαλείται μέσω αυξημένης θερμογένεσης, (μετατροπή σε ενέργεια θερμότητας μάλλον, παρά χημική ενέργεια όπως ATP και /ή τριακυλγλυκερίδια). Το θερμογονικό αποτέλεσμα της DHEA πιστεύεται ότι προκύπτει από μια διέγερση στη σύνθεση θερμογονικών ενζύμων ήπατος, όπως μιτοχονδριακής, 3-φωσφορικής αφυδρογονάσης της γλυκερίνης (G3P-DH) και κυτοσολικού μηλικού ενζύμου (ME) που τείνουν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του μεταβολισμού της ενέργειας.

Ατυχώς, η DHEA δεν είναι χρήσιμη σαν θεραπευτικός παράγων για έλεγχο κέρδους βάρους / προαγωγής απώλειας βάρους, επειδή ο ρυθμός δόσης της DHEA που είναι αναγκαίος για να επιτευχθούν αυτά τα επιθυμητά χαρακτηριστικά, μπορεί επίσης να διεγείρει την παραγωγή σεξουαλικών ορμονών που σχετίζονται με διάφορες ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Το ΗΠ-Α 4,898,694 περιγράφει παραλλαγές στεροειδούς γενικώς πολύ ευρέος τύπου, που μπορεί να χρησιμοποιηθούν π.χ. σαν αντικαρκινικοί, κατά της παχυσαρκίας, αντιδιαβητικοί παράγοντες. Στην ίδια έννοια το ΕΡ 0 133 995 αποκαλύπτει διαφορετικά στερεοειδή και θεραπευτικές συνθέσεις που εμπίπτουν και πάλι κάτω από πολύ γενικό τύπο. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις μπορεί να αμφισβητηθεί, ότι εκάστη ουσία που καλύπτεται από τους τύπους, στη πραγματικότητα έχει το αποτέλεσμα που σημειώνεται στις παραπομπές.

Συνεπώς, ένας θεραπευτικός παράγων που έχει το χαρακτηριστικό απώλειας βάρους του DHEA χωρίς το συναφές διεγερτικό χαρακτηριστικό σεξουαλικής ορμόνης, θα είναι εξαιρετικώς χρήσιμος.

5

Περίληψη της Εφεύρεσης

Μέθοδος για έλεγχο κέρδους βάρους ή/ και προαγωγής απώλειας βάρους, που περιλαμβάνει το στάδιο θεραπευτικής αγωγής ενός υποκειμένου, με μία αποτελεσματική που ελέγχει το
 10 κέρδος βάρους και / ή προαγωγική της απώλειας βάρους ποσότητα ενός υποκατεστημένου Δ5-Ανδροστενίου, αποτελεσματικού για διέγερση της επιθυμητής βιολογικής απόκρισης, ενώ είναι μη αποτελεσματική για διέγερση της σύνθεσης σεξουαλικών ορμονών.

15 Τα στεροειδή που πιστεύεται ότι παρέχουν τα επιθυμητά ευεργετικά βιολογικά αποτελέσματα περιλαμβάνουν :

Δ5-Ανδροστενο-3β-ολ-7,17-διόνη

Δ5-Ανδροστενο-3β-17β-διολ-7-όνη

και παράγωγα αυτών όπου (i) τουλάχιστον μία των υδροξυλ
 20 ομάδων είναι εστεροποιημένη με ένα οξύ που επιλέγεται από την ομάδα που αποτελείται από (i) C₂₋₂₂ αλειφατικά οξέα τα οποία μπορεί να περιέχουν ή να μην περιέχουν έναν ή περισσότερους διπλούς δεσμούς και μπορεί να περιέχουν ή μπορεί να μην περιέχουν διακλαδισμένες αλυσίδες άνθρακα , (ii) C₇₋₁₂
 25 αρωματικά οξέα, (iii) C₃ ή και μεγαλύτερα δικαρβοξυλικά οξέα στα οποία μόνο μία των καρβοξυλομάδων είναι εστεροποιημένη προς την υδροξυλ ομάδα (-δες) επί του στεροειδούς, αφήνοντας την

δεύτερη καρβοξυλ ομάδα ελεύθερη ή στην μορφή ενός άλατος ή (iv) ανόργανα οξέα όπως θειικό και φωσφορικό.

Αυτά τα στεροειδή μπορεί επίσης να χορηγούνται σαν καρβαμικό, ενανθικά και άλλα παράγωγα ικανά απελευθέρωσης του ελευθέρου στεροειδούς στην εντερική οδό, το αίμα ή σε ιστούς. Η επιθυμητή βιολογική δραστηριότητα είναι συνάρτηση της χαρακτηριστικής ομάδας του στεροειδούς. Παραγοντοποίηση της χαρακτηριστικής ομάδας μπορεί να χρησιμεύσει σε μία ποικιλία πιθανών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της σταθεροποίησης του στεροειδούς, αρωματισμού ή κάλυψης του φυσικού αρώματος του στεροειδούς ή επηρεασμού του ρυθμού απορρόφησης του στεροειδούς.

Λεπτομερής Περιγραφή της Εφεύρεσης Συμπεριλαμβανομένου ενός Καλύτερου Τρόπου

15

Δ5-Ανδροστένιο υποκατεστημένο στο C-3, C-7 ή και C-17 με υδροξυλ ή κετο ομάδα είναι βιολογικώς αποτελεσματικό για έλεγχο κέρδους βάρους και προαγωγή απώλειας βάρους, χωρίς ουσιαστική διέγερση της παρασκευής σεξουαλικών ορμονών. Παράγωγα αυτού τού υποκατεστημένου Δ5-Ανδροστενίου στα οποία τουλάχιστον μία των υδροξυλ ομάδων είναι εστεροποιημένη με ένα οξύ που επιλέγεται από την ομάδα που αποτελείται από (i) C₂₋₂₂ αλειφατικά οξέα που μπορεί να περιέχουν ή να μην περιέχουν έναν ή περισσότερους διπλούς δεσμούς και μπορεί να περιέχουν ή μπορεί να μην περιέχουν διακλαδισμένες αλυσίδες άνθρακα, (ii) C₇₋₁₂ αρωματικά οξέα, (iii) C₃ ή και μεγαλύτερα δικαρβοξυλικά οξέα στα οποία μόνο μία των καρβοξυλομάδων είναι εστεροποιημένη προς την υδροξυλ ομάδα

(-δες) επί του στεροειδούς, αφήνοντας ελεύθερη την δεύτερη καρβοξυλ ομάδα ή στην μορφή ενός άλατος ή (iv) ανόργανα οξέα όπως θειικό και φωσφορικό και επίσης πιστεύεται ότι έχουν τα επιθυμητά χαρακτηριστικά.

- 5 Αυτά τα στεροειδή μπορεί επίσης να χορηγούνται σαν καρβαμικό, ενανθικά και άλλα παράγωγα ικανά απελευθέρωσης του ελεύθερου στεροειδούς στην εντερική οδό, το αίμα ή σε ιστούς. Η επιθυμητή βιολογική δραστηριότητα είναι συνάρτηση της χαρακτηριστικής ομάδας του στεροειδούς. Η παραγοντοποίηση της χαρακτηριστικής ομάδας μπορεί να χρησιμεύσει για να σταθεροποιεί το στεροειδές, για να ευνοεί ή για να επιβραδύνει απορρόφηση ή για να καλύψει το άρωμα αυτού.

Σύνθεση

- 15 Δ5-Ανδροστενο-3β-ολ 7,17-διόνη
(7-κετο DHEA)

Δ5-Ανδροστενο 3β-ολ, 7,17-διόνη μπορεί να συντίθεται από εμπορικώς διαθέσιμη οξική DHEA με διαδοχική σύνθεση :

- 20 3β-ακετοξυ-Δ5-ανδροστενο-17-όνης
3β-ακετοξυ-Δ5-ανδροστενο-7,17-όνης
Δ5-ανδροστενο 3β-υδροξυ-7, 17-όνης

- 3β-ακετοξυ-Δ5-ανδροστενο-7,17-όνη (7-ονη DHEA οξική) μπορεί να συντίθεται από 3β-ακετοξυ-Δ5-ανδροστενο-17-όνη (οξική DHEA) δι' αντιδράσεως της οξικής DHEA με τον οξειδωτικό παράγοντα CrO_3 σύμφωνα με την πορεία που υπογραμμίζεται στο Fieser, L.F., Jour. Am. Chem. Soc., vol. 75, pp 4386-4394 (1953).

25 Η Δ5-ανδροστενο 3β-υδροξυ-7,17-διόνη (7-όνη DHEA) μπορεί να συντίθεται από την οξική 7-όνη και καθαρίζεται με

χρησιμοποίηση των σταδίων αποεστεροποίησης και καθαρισμού που εκτίθεται ανωτέρω σε σχέση με την σύνθεση και τον καθαρισμό 7-υδροξυ DHEA από 7-υδροξυ DHEA διοξική.

- 5 Δ5-Ανδροστενο-3β,17β-διόλη, 7-όνη
(7-κετο Ανδροστενοδιόλη)

Δ5-Ανδροστενο 3β,17-διολη-7-όνη μπορεί να συντίθεται από εμπορικώς διαθέσιμη διοξική ανδροστενοδιόλη με διαδοχική σύνθεση :

- 10 Διοξικής Δ5-ανδροστενο 3β,17β-διόλης
Διοξικής Δ5-ανδροστενο 3β,17β-διολ-7-όνης
Δ5-ανδροστενο 3β, 17β-διολ-7-όνης

Η διοξική Δ5-ανδροστενο 3β,17β-διολ-7-όνη μπορεί να συντίθεται από διοξική Δ5-ανδροστενο-3β,17β-διόλη (διοξική
15 Ανδροστενοδιόλη) με αντίδραση της οξικής ανδροστενοδιόλης με τον οξειδωτικό παράγοντα CrO_3 σύμφωνα με την πορεία που υπογραμμίζεται στο Fieser, L.F., Jour. Am. Chem. Soc., vol. 75, pp 4386-4394 (1953).

Η Δ5-ανδροστενο 3β,17β-διολ-7-όνη(7-όνη Ανδροστενοδιόλη)
20 μπορεί να συντίθεται από διοξική Δ5-ανδροστενο 3β,17β-διολ-7-όνη και να καθαρίζεται με χρησιμοποίηση των σταδίων αποεστεροποίησης και καθαρισμού που εκτίθεται ανωτέρω, σε σχέση με την σύνθεση και τον καθαρισμό διοξικής 7-υδροξυ DHEA από διοξική 7-υδροξυ DHEA.

25 Χωρίς να προτιθέμεθα να περιοριζόμαστε έτσι υπερβολικά, πιστεύεται ότι το υποκατεστημένο Δ5-Ανδροστένιο μπορεί περαιτέρω να τροποποιείται με εστεροποίηση μιας ή περισσοτέρων των υδροξυλ ομάδων με οιαδήποτε από ποικιλία

οργανικών οξέων και ανόργανων οξέων, όπως θειικό ή φωσφορικό οξύ.

Θεραπευτική Αγωγή

- 5 Ένα υποκείμενο μπορεί να υφίσταται θεραπευτική αγωγή με το υποκατεστημένο Δ5-Ανδροστένιο με οποιαδήποτε από τις κοινώς αποδειχθείσες πρακτικές, συμπεριλαμβανομένης από τους στόματος ή με ένεση. Πιστεύεται ότι η θεραπευτική αγωγή σε ποσοστό δοσολογίας περίπου 0,1 έως 2 γραμ, κατά προτίμηση 10 περίπου 0,5 έως 2 γραμ, στεροειδούς ανά 100 χλγρ βάρους σώματος ανά ημέρα, είναι γενικώς αποτελεσματικό για προαγωγή απώλειας βάρους και/ ή πρόληψη κέρδους βάρους. Ποσοστό δόσης μικρότερη από 0,1 γραμ ανά 100 χλγρ βάρους σώματος, πιστεύεται ότι γενικώς είναι μία αποτελεσματική για πρόληψη 15 κέρδους βάρους, ενώ ποσοστό δόσης μεγαλύτερο από περίπου 2 γραμ ανά 100 χλγρμ βάρους σώματος, αυξάνει το κόστος της θεραπευτικής αγωγής, χωρίς να παρέχει αντίστοιχο ευεργέτημα στην απόδοση. Το βέλτιστο ποσοστό δόσης που θα χορηγηθεί σε ένα υποκείμενο είναι ειδικό ανά περίπτωση, καθώς το βέλτιστο 20 ποσοστό δόσης εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, που συμπεριλαμβάνουν την πρόσφατη σύνθεση του σώματος (το ποσοστό επί τοις εκατό λίπους), το επιθυμητό αποτέλεσμα (πρόληψη κέρδους βάρους έναντι απώλειας βάρους), τις συνήθειες διατροφής του ατόμου (ημερήσια θερμιδική πρόσληψη) και τους παρόμοιους. Όπως θα αναμένεται, το ποσοστό δόσης 25 που παρέχεται σε ένα υποκείμενο για το σκοπό της προαγωγής απώλειας βάρους θα είναι μεγαλύτερο από αυτό που είναι

αναγκαίο για να προάγει διατήρηση βάρους, υποθέτοντας ταυτόσημη θερμιδική πρόσληψη κάτω από κάθε πρόγραμμα.

Χωρίς να προτιθέμεθα να περιοριστούμε με αυτά, πιστεύουμε ότι το υποκατεστημένα Δ5-Ανδροστένια είναι
 5 μεταβολικά ενδιάμεσα μεταξύ της μετατροπής DHEA σε μεταβολίτη (-ίτες) πραγματικώς υπεύθυνους για αύξηση της παραγωγής θερμογονικών ενζύμων, όπως 3-φωσφορικής αφυδρογονάσης της γλυκερίνης και μηλικού ενζύμου.

Το υποκείμενο μπορεί να υφίσταται αγωγή με ένα
 10 στεροειδές σε οποιοδήποτε επιθυμητό σχήμα. Αντιμετωπίζεται ότι το στεροειδές θα είναι αποτελεσματικό για πρόληψη κέρδους βάρους ή και προαγωγή απώλειας βάρους, όχι μόνο ενώ υπάρχει πραγματικός εντός του σώματος αλλά επίσης εφόσον η
 15 συγκέντρωση του διεγχειρόμενου θερμογονικού ενζύμου (-ων) παραμένει αυξημένη. Κατά τον παρόντα χρόνο, η διάρκεια της αποτελεσματικότητας για το στεροειδές δεν έχει πλήρως εκτιμηθεί. Πάντως, πιστεύεται ότι το στεροειδές δεν φυλάσσεται εντός του σώματος και θα απομακρύνεται ουσιαστικώς ή/ και θα απενεργοποιείται εντός ημερών μετά τη χορήγηση. Συνεπώς, το
 20 υποκείμενο θα πρέπει με εύκολο τρόπο να υφίσταται αγωγή κάθε μέρα με βέλτιστη απόδοση, αλλά μπορεί να υφίσταται αγωγή λιγότερο συχνά, όπως κάθε ημέρα ή εβδομάδα όταν είναι αποδεκτή λιγότερη από την μέγιστη απόδοση. Για παράδειγμα, ένα υποκείμενο που τοποθετείται σε πρόγραμμα διατήρησης
 25 βάρους, μπορεί να απαιτεί αγωγή με το στεροειδές θερμογονικό ένζυμο (-α) που δεν διατηρείται κατά την διάρκεια της πλήρους περιόδου μεταξύ των αγωγών, καθώς η απώλεια βάρους που προκύπτει εντός των πρώτων λίγων ημερών μετά την αγωγή.

εξισορροπεί αντίθετα οποιοδήποτε κέρδους βάρους που προκύπτει κατά την διάρκεια των υπολοίπων ημερών μεταξύ των αγωγών.

Όπως είναι προφανές από τους παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τη δοσολογία και το ρυθμό δόσης, κάθε συγκεκριμένο υποκείμενο θα πρέπει προσεκτικώς και συχνά να επισκοπείται και η δοσολογία ή/και ο ρυθμός δόσης να μεταβάλλονται σύμφωνα με την συγκεκριμένη κατάσταση.

10 Πειραματικό Μέρος

Παράδειγμα Ι

Σύνθεση

Δ5-Ανδροστενο 3β-ολ-7, 17-διόνης

15 (Στάδιο 1) Εντός φιάλης των 50 κ.εκ εφοδιασμένης με μαγνητικό αναδευτήρα και υδατόλουτρο τοποθετούνται 6,5 κ.εκ. οξικού ανυδρίτη, 23 κ.εκ. οξικού οξέος, 1,7 γραμ οξικού νατρίου και 2 γραμ DHEA για να σχηματιστεί ένα πρώτο μίγμα. Εντός του πρώτου μίγματος προστίθενται 2 γραμ τριοξειδίου του χρωμίου
20 σε περίοδο 30 λεπτών για να σχηματισθεί ένα δεύτερο μίγμα. Το πρώτο μίγμα διατηρείται σε σταθερή θερμοκρασία 56-58°C και συνεχώς αναδεύεται κατά την διάρκεια της προσθήκης του τριοξειδίου του χρωμίου. Το δεύτερο μίγμα διατηρείται στους 56-58°C και συνεχώς αναδεύεται για μία επιπλέον ώρα, οπότε το
25 δεύτερο μίγμα ψύχεται και βραδέως χύνεται κάτω από συνεχή ανάδευση εντός 600 κ.εκ. παγόνερου για να σχηματισθεί ένα ίζημα. Το ινώδες ίζημα συλλέχθηκε σε γυάλινο διηθητικό χωνί και πλύθηκε με νερό μέχρις ότου δεν είναι πλέον πράσινο. Μετά

ξηράνση υπό κενό υπεράνω P_2O_5 το προϊόν διαλύθηκε σε μεθανόλη και ανακρυσταλλώθηκε για να δώσει ουσιαστικώς καθαρή Δ5-Ανδροστενο 3β-ακετοξυ-7,17-διόνη που έχει σημείο τήξεως περίπου 191- 192°C.

- 5 (Στάδιο 2) Το ίζημα επαναδιαλυτοποιήθηκε σε 500 κ.εκ. μεθανόλης σε τρίλαιμη φιάλη του ενός λίτρου, σφαιρικού πυθμένα, εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και κάθετο ψυκτήρα για να σχηματισθεί ένα τρίτο διάλυμα. Το τρίτο διάλυμα τοποθετήθηκε κάτω από ατμόσφαιρα N_2 και θερμάνθηκε κάτω από σταθερή
- 10 ανάμιξη υπό κάθετο ψυκτήρα. Εντός του τρίτου διαλύματος προστέθηκαν 250 κ.εκ. διαλύματος Na_2CO_3 5% για να σχηματισθεί ένα τέταρτο διάλυμα. Το τέταρτο διάλυμα θερμάνθηκε υπό κάθετο ψυκτήρα κάτω από σταθερή ανάδευση για 45 λεπτά. Η μεθανόλη εξατμίστηκε σε περιστροφικό εξατμιστή
- 15 και το υδατικό τέταρτο διάλυμα προσεκτικώς φέρθηκε σε pH 7 με κατάλληλη ποσότητα παγόμορφου οξικού οξέος. Το εξουδετερωθέν τέταρτο διάλυμα εκχυλίστηκε με δύο κλάσματα των 100 κ.εκ. διχλωρομεθανίου και τα δύο κλάσματα συνενώθηκαν και το διχλωρομεθάνιο εξατμίστηκε υπό κενό. Τα
- 20 εκχυλισθέντα στερεά στη συνέχεια αζεοτροπικώς ξηράνθηκαν με απόλυτη αιθανόλη και στη συνέχεια με δύο ξεχωριστά τμήματα ακετόνης. Προστέθηκε μεθανόλη στα ξηρά εκχυλισθέντα στερεά, μέχρις ότου τα στερεά ήταν πλήρως διαλελυμένα για να σχηματισθεί ένα πέμπτο διάλυμα. Προστέθηκε εξάνιο στο πέμπτο
- 25 διάλυμα, μέχρις ότου το διάλυμα άρχισε να θολώνει, οπότε άρχισαν να σχηματίζονται κρύσταλλοι Δ5-Ανδροστενο 3β-ολ-7,17-διόνης σε θερμοκρασία δωματίου.

Μία δεύτερη σοδειά κρυστάλλων Δ5-Ανδροστενο 3β-ολ-7, 17-διόνης ελήφθη με ψύξη του απομένοντος έκτου διαλύματος.

Το προκύπτον προϊόν είχε σημείο τήξεως περίπου 235-238°C.

5

Παράδειγμα II

Σύνθεση

Δ5-Ανδροστενο 3β,17(β)-διολ-7-όνης

10 (Στάδιο 1) Εντός φιάλης των 50 κ.εκ εφοδιασμένης με μαγνητικό αναδευτήρα και υδατόλουτρο τοποθετούνται 6,5 κ.εκ. οξικού ανυδρίτη, 23 κ.εκ. οξικού οξέος, 1,7 γραμ οξικού νατρίου και 2 γραμ διοξικής ανδροστενοδιόλης για να σχηματιστεί ένα πρώτο μίγμα. Εντός του πρώτου μίγματος προστίθενται 2 γραμ
15 τριοξειδίου του χρωμίου σε περίοδο 30 λεπτών για να σχηματισθεί ένα δεύτερο μίγμα. Το πρώτο μίγμα διατηρήθηκε σε σταθερή θερμοκρασία 56-58°C και συνεχώς αναδεύτηκε κατά την διάρκεια της προσθήκης του τριοξειδίου του χρωμίου. Το δεύτερο μίγμα διατηρήθηκε στους 56-58°C και συνεχώς αναδεύτηκε για
20 επιπλέον ώρα, οπότε το δεύτερο μίγμα ψύχεται και βραδέως χύθηκε κάτω από συνεχή ανάδευση εντός 600 κ.εκ. παγόνερου για να σχηματισθεί ένα ίζημα. Το ινώδες ίζημα διηθήθηκε μέσω γυάλινου ηθμού, πλύθηκε με νερό μέχρις ότου δεν είναι πλέον πράσινο και ξήρανθηκε υπό κενό.

25 (Στάδιο 2) Το ξηρό ίζημα επαναδιαλυτοποιήθηκε σε 500 κ.εκ. μεθανόλης σε σφαιρική φιάλη του ενός λίτρου, εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και κάθετο ψυκτήρα για να σχηματισθεί ένα τρίτο διάλυμα. Το τρίτο διάλυμα τοποθετήθηκε κάτω από

ατμόσφαιρα N_2 και θερμάνθηκε κάτω από σταθερή ανάμιξη θερμαινόμενο υπό κάθετο ψυκτήρα. Εντός του τρίτου διαλύματος προστέθηκαν 250 κ.εκ. υδατικού διαλύματος Na_2CO_3 5% για να σχηματισθεί ένα τέταρτο διάλυμα. Το τέταρτο διάλυμα
 5 θερμάνθηκε υπό κάθετο ψυκτήρα κάτω από σταθερή ανάδευση για 45 λεπτά. Η μεθανόλη εξατμίστηκε σε περιστροφικό εξατμιστή και το υδατικό τέταρτο διάλυμα προσεκτικά ήλθε σε pH 7 με κατάλληλη ποσότητα παγόμορφου οξικού οξέος. Το εξουδετερωθέν τέταρτο διάλυμα εκχυλίστηκε δυο φορές με 100
 10 κ.εκ. διχλωρομεθανίου και το συνενωμένο εκχύλισμα εξατμίστηκε υπό κενό. Τα εκχυλισθέντα στερεά στη συνέχεια αζεοτροπικώς ξηράνθηκαν με απόλυτη αιθανόλη και στη συνέχεια με δύο φορές με ακετόνη. Προστέθηκε μεθανόλη στα ξηρά εκχυλισθέντα στερεά, μέχρις ότου τα στερεά ήταν πλήρως διαλελυμένα για να
 15 σχηματισθεί ένα πέμπτο διάλυμα. Προστέθηκε εξάνιο στο πέμπτο διάλυμα, μέχρις ότου το διάλυμα άρχισε να θολώνει, οπότε άρχισαν να σχηματίζονται κρύσταλλοι Δ5-Ανδροστενο 3β,17β-διολ-7-όνης σε θερμοκρασία δωματίου.

Το προκύπτον προϊόν είχε σημείο τήξεως περίπου
 20 200-202°C.

Παράδειγμα III

Πρωτόκολλο Ενζυματικής Δραστηριότητας

25 Χορήγηση Ορμόνης : Αρσενικοί αρουραίοι Sprague Dawley που ζυγίζουν 125- 150 γραμ ελήφθησαν από την Sasco Inc. του Oregon, WI. Οι αρουραίοι αφέθηκαν να έχουν ελεύθερη πρόσβαση σε νερό και σφαιρίδια Purina Rat Chow για την πρώτη

μέρα μετά την άφιξη. Τα στερεοειδή, είτε χορηγήθηκαν από του στόματος (συνδυασμένα με το Purina Rat Chow) είτε εγχύθηκαν ενδοπεριτοναϊκώς όπως εκτίθεται στον Πίνακα 1 για 6 ημέρες.

Παρασκευή Μιτοχονδρίων Ήπατος και Κυτταρικού Διαλύματος.

- 5 Οι αρουραίοι που υπέστησαν αγωγή θυσιάστηκαν με αποκεφαλισμό μετά από 6 ημέρες αγωγής. Τα συκώτια αποκόπηκαν, τοποθετήθηκαν σε 10 κ.εκ. ρυθμιστικού που συνίσταται από 250 mM μαννιτόλης, 70 mM σακχαρόζης και 3 mM Hepes (εδώ εφεξής ρυθμιστικό MSH) σε pH 7,4, ζυγίστηκαν,
- 10 απομακρύνθηκαν από το ρυθμιστικό, λεπτοκόπηκαν με ψαλίδια, πλύθηκαν με ρυθμιστικό MSH, εναιωρήθηκαν σε ρυθμιστικό MSH σε αναλογία 1 γραμ λεπτοκομμένου ήπατος σε 5 κ.εκ. ρυθμιστικού MSH και ομογενοποιήθηκαν με περιστροφικό ομογενοποιητή Potter-Elvehjem.
- 15 Το κλάσμα Μιτοχονδρίων παρασκευάστηκε με τη μέθοδο που περιγράφεται στο Johnson, D. and Lardy, H.A., Methods Enzymology, τόμος 10, σελίδες 94- 96 (1967) που ενσωματώνεται εδώ με παραπομπή. Συνοπτικώς, ομογενοποίημα ήπατος φυγοκεντρήθηκε σε φυγόκεντρο Beckman Μοντέλο J2- 21,
- 20 στροφείο JA-20 στα 750g για 10 λεπτά και το προκύπτον διάλυμα του υπερκείμενου φυγοκεντρήθηκε στις 15,000g για επιπλέον 10 λεπτά. Τα προκύπτοντα μιτοχονδριακά σφαιρίδια, πλύθηκαν δύο φορές με ρυθμιστικό MSH, επαναιωρήθηκαν σε 0,8 έως 1 κ.εκ. υδατικού διαλύματος γλυκερίνης 35% κατά βάρος και φυλάχτηκαν
- 25 στους -70°C .

Το κυτταροδιαλυτικό κλάσμα ελήφθη με επαναφυγοκέντρωση του προηγουμένως φυγοκεντρηθέντος υπερκείμενου διαλύματος στις 100,000g για 30 λεπτά σε υπερφυγόκεντρο Beckman

Μοντέλο L2, στροφείο τύπου 40. Το προκύπτον υπερκείμενο διάλυμα φυλάχτηκε στους -70°C .

Οι συγκεντρώσεις πρωτεΐνης, στα προκύπτοντα παρασκευάσματα προσδιορίστηκαν με την μέθοδο διουρίας που περιγράφεται στο Layne E., Methods Enzymology, τόμος 3, 5 σελίδες 450451 (1957) που ενσωματώνεται εδώ με παραπομπή. Συνοπτικά, οι συγκεντρώσεις πρωτεΐνης προσδιορίστηκαν με κατεργασία αραιού διαλύματος πρωτεΐνης με διάλυμα τρυγικού χαλκού και μέτρηση της οπτικής πυκνότητας στα 540 nm.

10 Δοκιμασίες Ενζύμου. Μετρήθηκε μιτοχονδριακή G3P-DH δραστηκότητα με την μέθοδο που περιγράφεται στο Wernette, M.E., Ochs, R.S. και Lardy, H.A., J. Biol. Chem., τόμος 256, σελίδες 12767-12771 (1981) που είναι μία τροποποιημένη εκδοχή της μεθόδου που περιγράφεται στο Gardner, R.S., Anal.
15 Biochem., τόμος 59, σελίδες 272- 276 (1974). Αμφότερες οι παραπομπές ενσωματώνονται εδώ με παραπομπή. Συνοπτικά, δείγματα των προηγουμένως παρασκευασθέντων μιτοχονδρίων που περιέχουν 0,1 έως 0,2 χλστγρ πρωτεΐνης επώασθηκαν σε δοκιμαστικό σωλήνα που περιέχει 50 mM sn-γλυκερίνης-3-P, 50
20 mM φωσφορικού καλίου (pH 7,0), 1 mM KCN και 0,2% ιώδες p-ιωδονιτροτετραζολίου σε συνολικό όγκο 0,4 κ.εκ. για 30 λεπτά στους 37°C . Τα μιτοχόνδρια επώασης συνεχώς αναδεύτηκαν κατά την διάρκεια της περιόδου επώασης με ανακινητή Dudnoff αναδευόμενο στους 100 κύκλους/λεπτό. Η επώαση έπαυσε με την
25 προσθήκη 0,6 κ.εκ. οξικού οξέος 1 M στο δοκιμαστικό σωλήνα. Η ιωδοφορμαζάνη που σχηματίστηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου επώασης, εκχυλίστηκε σε 2 κ.εκ. οξικού αιθυλεστέρα με προσθήκη του οξικού αιθυλεστέρα στο δοκιμαστικό σωλήνα,

πλήρη ανάμιξη και στη συνέχεια απόχυση του οξικού αιθυλεστέρα που περιέχει την ιωδοφορμαζάνη από τον δοκιμαστικό σωλήνα. Οι οπτικές πυκνότητες των στοιβάδων οξικού αιθυλεστέρα που περιέχουν την ιωδοφορμαζάνη αναγνώστηκαν στα 490 nm με την βοήθεια On Line Instrument Systems Φασματοφωτόμετρου, Cary – 15, Παραλλαγή 4.08 , Μοντέλου 3820 Data System. Χρησιμοποιήθηκε τιμή συντελεστού απόσβεσης $2,01 \times 10^4$ (M εκατ) για το προϊόν ιωδοφορμαζάνης σε οξικό αιθυλεστέρα, για να υπολογιστούν οι δραστηρότητες του ενζύμου.

Η δραστηρότητα κυτταροδιαλυτικού μηλικού ενζύμου μετρήθηκε σύμφωνα με την μέθοδο που περιγράφεται στο Hsu, R. Y. και Lardy, H. A. Methods Enzymol., τόμος 8, σελίδες 230- 235 (1967). Συνοπτικά, δείγματα του προηγουμένως παρασκευασθέντος κυτταρικού διαλύματος, που περιέχουν 0,1 έως 0,5 μγραμ πρωτεΐνης, επώασθηκαν σε δοκιμαστικό σωλήνα που περιέχει 0,8 mM μηλικού, 67 mM ρυθμιστικού τριαιθανολαμίνης (pH 7,4), 4 mM $MnCl_2$ και 0,2 mM NADP σε συνολικό όγκο 1 κ.εκ. για 3 λεπτά στους 26°C. Το κυτταρικό διάλυμα επώασης, συνεχώς αναδεύτηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου επώασης με ανακινητή Dubnoff αναδευόμενο στους 100 κύκλους/ λεπτό. Η δραστηρότητα του μηλικού ενζύμου υπολογίστηκε από τον ρυθμό μεταβολής στην οπτική πυκνότητα που μετράται στα 340 nm από 0,5 έως 2 λεπτά με On Line Instrument Systems, Φασματοφωτόμετρο, Cary – 15, Παραλλαγή 4,08 Model 3820 Data System,.

Αποτελέσματα διαφόρων τεστ που διεξήχθησαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο που εδραιώνεται ανωτέρω εκτίθεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1

(Διέγερση ενζύμου σε ήπαρ αρουραίου από C₁₉ στεροειδή)

Στεροειδή	#αρουραίων	% βάρους στεροειδούς στη δίαττα	G3P-DH (% αναφοράς ¹)	Μηλικό Ένζυμο (% αναφοράς ¹)
Δ5 Ανδροστενιο 3β-ολ-17-όνη (DHEA)	1	0,2	380	512
	29	0,1	265	---
	27	0,1	---	394
	12	0,05	251	337
	3	0,01	139	64
Δ5 Ανδροστενιο 3β,7α-ολ-17-όνη	2	0,05	292	423
(7α-διϋδροξυ DHEA)	2	0,033	308	374
Δ5 Ανδροστενιο 3β,19-ολ-17-όνη (7α,19-διϋδροξυ DHEA)	3	0,1	117	118
Δ5-Ανδροστενιο 3β-ολ-7,17-όνη	3	0,1	220	350
(7-κετο DHEA)	5	0,05	439	449
	2	0,0575	224	341
	3	0,01	183	229
Οξική Δ5-Ανδροστενιο-3β-ολ-7,17-όνη (7-κετο DHEA οξική)	3	0,115	261	447
Δ5-Ανδροστενιο 3β-ολ-7-μεθυλ-17-όνη (7-μεθυλ DHEA)	3	0,1	91	121
Δ5-Ανδροστενιο 3β,7α,17β-τριόλ η	2	0,1	227	611
	2	0,01	99	108
Δ5-Ανδροστενιο 3β-17β-διολ-7-όνη	2	0,1	286	1030
	3	0,05	360	305
	4	0,01	180	175
διοξική Δ5-Ανδροστενιο 3β, 17β-διολ 7-όνη	3	0,13	232	452
	2	0,01	173	119

¹ Η δραστηριότητα του δείγματος αναφοράς που βασίζεται επι της δραστηριότητας του ενζύμου στα ήπατα αρουραίων που τροφοδοτούνται με την στοκ δίαττα χωρίς συμπλήρωμα ορμόνης. Σε εκάστη δοκιμασία αρουραίοι αναφοράς που τροφοδοτήθηκαν μόνο με στοκ δίαττα, χωρίς συμπλήρωμα ορμόνης συγκρίθηκαν με τους υπό εξέταση αρουραίους που τροφοδοτήθηκαν με στοκ δίαττα συμπληρωμένη με δεικνυόμενη επί % κατά βάρος ορμόνη.

Α Ξ Ι Ω Σ Ε Ι Σ

1. Βιολογικώς δραστικώς στεροειδές αποτελεσματικό για
5 αναστολή κέρδους βάρους σε ένα υποκείμενο, χωρίς ουσιαστικώς
να προάγει τη σύνθεση σεξουαλικών ορμονών, που περιλαμβάνει
στεροειδές που επιλέγεται από την ομάδα που αποτελείται από
παράγωγα Δ5-Ανδροστενο 3β,17β διολ-7όνης ικανά απελευθέ-
ρωσης του ελεύθερου στεροειδούς στην εντερική οδό, το αίμα ή
10 τους ιστούς.

2. Βιολογικώς δραστικώς στεροειδές σύμφωνα προς την
αξίωση 1, στο οποίο τουλάχιστον μία των υδροξυλ ομάδων Δ5-
Ανδροστενο 3β, 17β διολ-7 όνης είναι εστεροποιημένη με ένα οξύ
15 που επιλέγεται από την ομάδα που αποτελείται από (i) C₂ έως
C₂₂ αλειφατικά οξέα, (ii) C₇₋₁₂ αρωματικά οξέα, (iii) C₃ ή και
μεγαλύτερα δικαρβοξυλικά οξέα στα οποία μία μόνο των
καρβοξυλομάδων είναι εστεροποιημένη προς την υδροξυλ ομάδα
(-ες) επί του στεροειδούς ή (iv) ανόργανα οξέα.

20

3. Βιολογικώς δραστικό στεροειδές σύμφωνα προς την
αξίωση 1, που παρέχεται σαν καρβαμικό ή ενανθικό.

4. Βιολογικώς δραστικό στεροειδές σύμφωνα προς τις
25 αξιώσεις 1-3, για αναστολή ή κέρδους βάρους σε ένα θηλαστικό
ειδικώς σε άνθρωπο.

5. Φαρμακευτική σύνθεση αποτελεσματική για αναστολή κέρδους βάρους σε ένα υποκείμενο, η οποία μπορεί να χορηγείται στο υποκείμενο με συνηθισμένες πρακτικές, που περιλαμβάνει Δ5-Ανδροστενο 3β,17β διολ-7 όνη ή παράγωγα αυτής ικανά
5 απελευθέρωσης του ελεύθερου στεροειδούς στην εντερική οδό, το αίμα ή τους ιστούς και οποιαδήποτε περαιτέρω ουσία αναγκαία για τον επιλεγέντα τρόπο χορήγησης.

6. Φαρμακευτική σύνθεση σύμφωνα προς την αξίωση 5,
10 που προορίζεται για αναστολή κέρδους βάρους σε ένα θηλαστικό, ειδικώς άνθρωπο.

7. Χρήση ενός στεροειδούς που επιλέγεται από την ομάδα που αποτελείται από Δ5-Ανδροστενο 3β-υδροξυ-7,17
15 διολ-7 και παράγωγα αυτής ικανά απελευθέρωσης του ελεύθερου στεροειδούς στην εντερική οδό, το αίμα ή τους ιστούς για την βιομηχανική κατασκευή ενός προϊόντος για αναστολή κέρδους βάρους, χωρίς ουσιαστικώς να προάγει την σύνθεση σεξουαλικών ορμονών.

20

8. Χρήση ενός στεροειδούς που επιλέγεται από την ομάδα που αποτελείται από παράγωγα Δ5-Ανδροστενο 3β, υδροξυ-7,17 διόνης, στα οποία τουλάχιστον μία των υδροξυλ ομάδων είναι εστεροποιημένη με ένα οξύ που επιλέγεται από την
25 ομάδα που αποτελείται από (i) C₂ έως C₂₂ αλειφατικά οξέα, (ii) C₇₋₁₂ αρωματικά οξέα, (iii) C₃ ή και περισσότερο δικαρβοξυλικά οξέα στα οποία μόνο μία των καρβοξυλομάδων είναι εστεροποιημένη προς την υδροξυλ ομάδα (-ες) επί του

στεροειδούς ή (iv) ανόργανα οξέα για την βιομηχανική κατασκευή ενός προϊόντος για αναστολή κέρδους βάρους χωρίς ουσιαστικώς να προάγει την σύνθεση σεξουαλικών ορμονών.

5 9. Χρήση ενός στεροειδούς που επιλέγεται από την ομάδα που αποτελείται από παράγωγα Δ5-Ανδροστενο 3β-υδροξυ-7,17 διόνης, το αναφερθέν δε παράγωγο παρέχεται σαν καρβαμικό ή ενανθικό, για την βιομηχανική κατασκευή ενός προϊόντος για αναστολή κέρδους βάρους, χωρίς ουσιαστικώς να
10 προάγει την σύνθεση σεξουαλικών ορμονών.

 10. Χρήση ενός στεροειδούς που επιλέγεται από την ομάδα που αποτελείται από Δ5-Ανδροστενο-3β-7α,17-τριόλη ή Δ5-Ανδροστενο-3β 7,17-τριόλη, για την βιομηχανική κατασκευή
15 ενός προϊόντος για αναστολή κέρδους βάρους, χωρίς ουσιαστικώς να προάγει την σύνθεση σεξουαλικών ορμονών.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.